



Caracterização clínica e epidemiológica da Leishmaniose Tegumentar: perfil dos pacientes em Januária, Minas Gerais, atendidos entre os anos de 2005 e 2008

Raína Pleis Neves Ferreira, Rejane Pompeu Mendes Guedes¹,
Rafael Inácio Pompeu Mendes^{1*}, Lorena Fonseca Braga de Oliveira²,
Écila Campos Mota³

1 – Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Faculdades Integradas Pitágoras, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. 2 – Doutora em Odontopediatria, Minas Gerais, Brasil.

3 – Doutoranda em Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

*Autor correspondente: rafaelinaciomed@gmail.com

Resumo: A Leishmaniose Tegumentar (LT) é uma doença infecciosa causada por várias espécies de protozoários da família *Trypanosomatidae* que acomete 12 milhões de pessoas em todo o mundo sendo altamente prevalente no Brasil e no norte de Minas Gerais. Essa pesquisa teve o objetivo de caracterizar o perfil clínico epidemiológico dos pacientes portadores de LT atendidos em Januária, MG no ano de 2005 e 2008, e foi realizada no Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em Leishmaniose da cidade. Após análise de todos os prontuários (N = 283), foi possível observar que os pacientes mais acometidos são do sexo masculino (64,0%), residentes em zona rural (72,1%) e possuem entre 15 e 45 anos de idade (60,1%). A Intradermoreação de Montenegro foi o teste mais utilizado no diagnóstico (97,9%). O antimonial pentavalente foi a medicação mais usada pelos pacientes (56,0%) e evoluiu para cura clínica após o tratamento adequado (83,4%). Por meio do estudo, percebeu-se na região uma mudança no padrão de ocorrência da LT, indicando que o ambiente domiciliar se torna favorável para a atração dos flebotomíneos. **Palavras-Chave:** Leishmaniose, epidemiologia, tratamento.

Abstract: (Clinical and epidemiological characterization of leishmaniasis: profiles of the patient treated in Januária, Minas Gerais, from 2005 to 2008). The Cutaneous Leishmaniasis (LT) affects 12 million people worldwide and it is highly prevalent in Brazil and the northern of Minas Gerais. This research aimed to characterize the epidemiological clinical profile of patients with LT treated in Januária, MG in 2005 and 2008, and it was held at the city Advanced Center for Leishmaniasis Treatment and Research. After the analysis of all medical records (283), we observed that the most affected ones were adult males living in urban areas. The Montenegro skin test was the most widely used test in the diagnosis. Most cases were treated with pentavalent antimony, and the large majority developed to a clinical cure after the appropriate treatment. Through the study, a pattern change of LT occurrence is noticed in the region, which as currently seen in the research, begins to affect women and home areas, indicating that these sites fit for the appearance of this, since the home environment becomes a favorable environment for the attraction of phlebotomine sandflies. **Keywords:** Leishmaniasis, epidemiology, treatment.

Introdução

A Leishmaniose Tegumentar (LT) é uma doença crônica, infecciosa, não contagiosa que acomete pele e mucosas. É causada por protozoários do gênero *Leishmania*, que possui mais de 20 espécies, sendo sete identificadas no Brasil e três com destaque nessa enfermidade: *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *Leishmania*

(*Viannia*) *guyanensi* e *Leishmania (Viannia) braziliensis*^{1,4}. O protozoário acomete a pele e/ou mucosas do homem e de diferentes espécies de animais silvestres e domésticos (roedores, marsupiais, felídeos, equídeos e canídeos). O vetor é o inseto flebotomíneo *Lutzomyia* da ordem *Diptera*, vulgarmente denominado mosquito palha. Há mais de 90 espécies deste vetor, porém apenas 11

transmitem a doença aos seres humanos^{2,3,5}. No Brasil, os mais envolvidos na LT são *L. whitmani*, *L. intermedia*, *L. umbratilis*, *L. wellcomei*, *L. flaviscutellata* e *L. migonei*⁵. A LT é geralmente caracterizada por grandes surtos em cidades densamente povoadas, especialmente em zonas de guerra e conflitos, campos de refugiados e em locais onde haja migração em grande escala. Além disso, está associada à desnutrição e condições precárias de moradia e um sistema imunológico vulnerável^{2,3,5}.

A LT acomete 12 milhões de pessoas em todo o mundo, atingindo cerca de 98 países, a incidência anual fica entre 2-2,5 milhões de casos e entre 20 e 30 mil indivíduos morrem por ano no mundo^{2,6}. Destes, 76 são países em desenvolvimento, com destaque para Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Irã, Paquistão, Peru, Arábia Saudita e Síria. É importante destacar que em 32 desses países, a incidência é subestimada, considerando que os casos não são reconhecidos e a notificação não é obrigatória^{2,3,5,7}.

A LT apresenta caráter endêmico com elevada morbidade, porém com alta taxa de cura, em torno de 95%⁸. Está em expansão no mundo e, no Brasil, alcança todas as regiões, com cerca de 35.000 novos casos por ano, sendo as regiões Norte e Nordeste responsáveis por 75% dos casos no Brasil^{3,4,9}. A LT ocupa o segundo lugar entre as protozooses transmitidas por vetores, sendo superada apenas pela malária³.

Na LT ocorre uma intensa resposta inflamatória com liberação de altas concentrações de fator necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon-gama (IFN- γ), encontrado nas células mononucleares de sangue periférico e tecidos¹¹. As formas amastigotas são ingeridas pelo inseto vetor de animais infectados, que, em alguns dias evoluem no tubo digestório para a forma promastigota. Ao nutrir-se de sangue, a fêmea do flebotômio inocula a forma promastigota infectante no tecido epitelial³. Após invadir a corrente sanguínea, a forma promastigota se adere à superfície dos macrófagos e células de Langerhans, processo esse mediado por

receptores, provavelmente, o sistema do complemento e receptor da proteína C reativa. Em seguida, são fagocitados por macrófagos do sistema retículo endotelial, em cerca de 24/72 horas, a forma promastigota perde seus flagelos e torna-se amastigota, multiplicando e infectando novos macrófagos, propagando a infecção^{8,12,13}. As partículas antigênicas do parasito, no interior das células, serão apresentadas às células do sistema imune, as quais, uma vez estimuladas, se dirigem ao sítio da infecção, auxiliando na formação do processo inflamatório⁹.

Por se tratar de um parasito intracelular, o perfil de resposta Th1 tem papel central nessa infecção. Nos pacientes com resposta Th1 adequada, há produção de interferon alfa e IL2 e tendência a formas clínicas limitadas com bom prognóstico. Por outro lado, quando há deficiência nessa resposta, ou a resposta Th2 é estabelecida com produção de IL10 e IL4, a doença tende a ocorrer de forma mais grave. A evolução, no hospedeiro, é variável, dependendo da espécie de leishmania e da resposta imune^{3,4}.

Os padrões de apresentação da LT dependem das espécies de flebotômios, suscetibilidade do hospedeiro, nível de exposição e a diversidade dos reservatórios^{8,9}. As apresentações clínicas da doença são: cutânea localizada (CL), cutânea disseminada (CD) e mucocutânea (MC)^{3,10}. O período de incubação da CL pode variar de uma semana a um mês, enquanto lesões mucosas geralmente surgem um a dois anos após o início da infecção⁵.

A CL apresenta como lesão típica, úlcera indolor, de borda elevada e fundo granuloso, podendo ser única ou múltipla. A CD apresenta-se como úlceras múltiplas e pequenas, resultantes da disseminação hematogênica ou linfática, geralmente encontrada em pacientes imunodeprimidos. A forma MC caracteriza-se por lesões destrutivas localizadas na mucosa, em geral nas vias aéreas superiores e resulta da extensão direta ou de metástase hematogênica de lesão cutânea primária^{3,4,5,7}. Além disso, há a forma difusa, que é rara e grave. Ocorre em pacientes com

deficiência de resposta imune celular. Inicia-se de maneira insidiosa com lesão única e má resposta ao tratamento, evolui com formação de placas e múltiplas nodulações³.

O diagnóstico considera aspectos clínicos e epidemiológicos e pode ser completado pela Intradermoreação de Montenegro (IDRM) positiva e eventualmente pela resposta terapêutica^{2,3,9}. É essencial a confirmação da LT pelo achado do agente etiológico ou de seus antígenos, através de métodos parasitológicos e/ou moleculares^{8,14,15}.

O exame parasitológico, utiliza a pesquisa de formas amastigotas no interior de macrófagos obtidos em esfregaços da lesão ou imprint de fragmentos de tecido do paciente. Além deste, há o exame imunológico, que corresponde a IDRM, sorologia por imunofluorescência indireta (IFI), Western Blot, ensaio imunoenzimático (ELISA) e reação de fixação por complemento. Por último temos a cultura, o exame histopatológico, a imuno-histoquímica e a análise molecular que corresponde a reação em cadeia da polimerase (PCR)^{2,3,4,5,8,9,16}.

Há várias modalidades terapêuticas e as preferências de tratamento variam com o tipo de doença e estão, muitas vezes, relacionadas pela tendência regional¹⁵. Os antimoniais são os fármacos de primeira linha, com exceção dos pacientes coinfectados com HIV e gestantes^{3,4,5,15}. Está disponível sob duas formas: antimoniato de meglumina (glucantime) e estibogluconato de sódio. Eles atuam por meio do bloqueio das vias glicolíticas e oxidativas dos ácidos graxos das formas amastigotas¹⁵. No entanto esta droga tem toxicidade elevada e tem aumentado sua ineficácia pela resistência do parasita¹⁷. Devido ao aumento da falha terapêutica, tem-se usado diversas drogas como: anfotericina B, pentamidina, miltefosine, azóis, azitromicina, alopurinol, dapsona e rifampicina¹⁵.

Quanto à profilaxia, é indicado o uso de inseticidas, bem como telas de proteção, repelentes, eliminação dos animais reservatórios, supressão de fonte humana de infecção pelo tratamento, evitar entrar em selva no final do dia ou noite. Igualmente, há a

possibilidade, futuramente do uso de vacinas, como associação com a BCG que tem sido estudada^{3,4}. O critério de cura foi definido pela epitelização da pele por completo observado até três meses a após o fim do tratamento⁷.

Em Januária-MG, a morbidade hospitalar pelas doenças infecciosas corresponderam a quase 10% dos óbitos nos últimos anos. Nessa cidade houve 9, 11, 15 e 8 óbitos por doenças infecciosas e parasitárias, respectivamente em 2009, 2010, 2011 e 2012¹¹. Além disso, foi observado pelos profissionais de saúde, uma frequência muito grande de casos de LT, além de vários casos não acompanhados. Diante disso, esse trabalho procurou caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos casos notificados nesse município.

Metodologia

Januária (MG) é uma cidade situada no norte de Minas Gerais a 170 Km de Montes Claros e 595 Km da capital, Belo Horizonte, com uma população em 2010, de 65.463 habitantes. Em 2009 a cidade possuía 31 estabelecimentos de saúde e possuía alta taxa de morbidade por doenças parasitárias¹¹. O Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em Leishmaniose de Januária, Minas Gerais, autorizou a realização da pesquisa, através de um termo devidamente assinado. A pesquisa teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros, com número de protocolo 1668.

A pesquisa foi realizada no Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em Leishmaniose da cidade de Januária, que possui parceria com a Secretária de Estado de Saúde (SES-MG), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Fundação Nacional de Saúde (Funasa) e Prefeitura de Januária. Nesse Centro são atendidos e tratados os pacientes acometidos de Leishmaniose de Januária e região, além de atender a sociedade indígena da etnia Xacriabá. Esses dados foram coletados no próprio centro, na presença de um funcionário responsável. A coleta de dados foi realizada a partir da análise das fichas de notificação dos pacientes cadastrados no

Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em Leishmaniose. As informações coletadas foram transcritas para um formulário, o qual estava os mesmos dados presentes na ficha de notificação de LT: sexo, idade, cor, procedência, escolaridade, resultado do exame parasitológico direto, da reação de Montenegro, histopatológico e a evolução do quadro. Para garantir à segurança e o sigilo da pesquisa, as fichas foram analisadas na própria instituição, em local reservado, com acesso as informações apenas pelos pesquisadores envolvidos na pesquisa.

Para manejo de dados e análise epidemiológica foi utilizado o programa Epi Info versão 3.5.1 desenvolvido pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), localizado em Atlanta, nos Estados Unidos. Para tal pesquisa, conduzida

em 2009 e 2010, foram analisadas todas as notificações no período de 2005/2008 de pacientes com LT no Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em Leishmaniose do município de Januária. Os resultados foram disponibilizados para a instituição para que a mesma pudesse planejar as ações futuras.

Resultados e Discussão

Perfil clínico-epidemiológico

Nesse estudo, após análise das 283 fichas de pacientes atendidos de 2005 a 2008, foi possível caracterizar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes acometidos pela LT. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino e de procedência rural, com idade média de 31.5 anos (Tabela 1).

Tabela 1: Perfil Clínico-epidemiológico dos pacientes portadores de LT atendidos em Januária, MG

Variáveis	N	Percentual (%)
Sexo		
Masculino	181	64
Feminino	102	36
Idade		
Até 15 anos	49	17.3
15 a 30 anos	101	35.7
30 a 45 anos	69	24.4
45 a 60 anos	43	15.2
60 anos ou mais	21	7.4
Procedência		
Urbana	79	27.9
Rural	204	72.1
Raça		
Branco	8	2.8
Pardo/Negros	22	7.8
Amarelo	0	0
Não responderam	253	89.4
Escolaridade		
Ensino Fundamental (completo ou incompleto)	5	1.8
Ensino Médio (completo ou incompleto)	1	0.3
Não responderam	277	97.9

O Ministério da Saúde do Brasil⁷, Corrêa¹² e Skraba et al.¹³, encontram resultados semelhantes, uma vez que, admitem a LT como uma doença endêmica, principalmente em adultos homens. Isso, provavelmente, está relacionado ao trabalho rural próximo de matas e às atividades de lazer nas margens de rios e córregos com matas ciliares, que, embora alteradas, mantêm o ciclo enzoótico da *Leishmania*¹⁰. Abdellatif et al.⁵, na Líbia, observaram 47,9% dos casos em crianças, sendo 29,3% abaixo de 10 anos, Bamba¹⁵, em Burkina Faso, também encontrou grande quantidade de casos em crianças 27.5% em menores de 15 anos.

A LT é considerada uma das seis mais importantes das doenças infecciosas e está ligada a mudanças ambientais, como desmatamento, barragens, sistemas de irrigação e de urbanização^{2,5}. Alguns fatos contribuem para isso: alto coeficiente de detecção, lesões desfigurantes e incapacitantes que são capazes de produzir deformidades, dessa forma a LT repercute no campo psicossocial do indivíduo^{3,4,5,10}.

Aara et al.¹⁶, na Índia, encontraram 53% dos casos em pacientes abaixo de 20 anos, além disso, observaram que estudantes e donas de casa de classe econômica mais baixa foram mais afetados pela doença. Outros pontos avaliados por esses autores que não estão presentes neste estudo foram: história familiar positiva em 12,5% e uma média de 16 semanas entre o surgimento das lesões cutâneas e a procura por serviço médico. Aguado et al.¹⁷, na Espanha, identificaram um período de evolução clínica da LT entre 2 e 24 semanas para a maioria dos casos. Esses autores sugerem uma possível condição imunossupressora prévia, como Diabetes Mellitus tipo 2, HIV positivos e uso de medicamentos biológicos, desenvolvimento da doença. Nesses casos, foi realizada uma análise com exames de hemograma, bioquímicos e autoimunidade, porém nenhum resultado foi relevante.

Para Abdellatif et al.⁵, o envolvimento em atividades agrícolas é um fator de risco.

Além destes, a maioria dos estudantes e donas de casa também pertencem a esse grupo. Além disso, aqueles que têm ocupações que exigem grande exposição ao ar livre pela noite, como policiais também assumem essa posição de risco. Esses autores consideram a LT como uma doença ocupacional. Entretanto, há relatos de altas taxas de prevalência da ocorrência da LT começando a afetar mulheres e crianças na área domiciliar/peri domiciliar, sugerindo que nestes locais há um ambiente favorável para a atração dos flebotômíneos e para a transmissão da doença, tornando um fator preditivo importante para a ocorrência desta doença¹⁸.

Aara et al.¹⁶ encontraram 1.104 53% pacientes de origem urbana acometidos pela doença. Segundo os autores, a movimentação de populações de áreas livres para áreas endêmicas e de áreas endêmicas para as áreas livres, onde existiam condições para o desenvolvimento da doença, aumentam os riscos da população para a infecção².

Nesse estudo a escolaridade não pode ser analisada, visto que a maioria dos dados 97,9% não foram preenchidos. Em relação às notificações da doença pudemos observar que 90,0% eram casos notificados. Corrêa¹² descreve perfil diferente, prevalecendo à raça/cor branca, porém o mesmo salienta que um dos motivos desse resultado poderia estar relacionado à deficiência nas definições para cor da pele observada pela população, pois o registro de cor é definido pelo próprio conceito do declarante, podendo desta forma, ter influenciado nos resultados da pesquisa. Em Januária, a maioria 89,4% não respondeu a esse tópico, impossibilitando a análise deste parâmetro.

Crerios diagnsticos

O diagnstico da LT ainda é uma tarefa difcil, visto que, os testes disponveis atualmente no sso suficientemente para confirmao da doena, portanto, no h padro-ouro. Por isso, a combinao de dados epidemiolgicos, clnicos e laboratoriais so essenciais para confirmar a patologia¹⁴.

Neste estudo, 37% tiveram a confirmação através de diagnóstico laboratorial, 30% por critério clínico epidemiológico, 0,4% através dos dois, e em 32% o critério de confirmação por exames foi ignorado. O exame clínico é uma ferramenta útil. Constitui na avaliação das lesões, história pregressa, tempo de evolução clínica, distribuição das lesões, extensão das lesões e imunidade do hospedeiro. Isso contribui para classificar a LT e definir o tratamento e prognóstico¹⁴.

O diagnóstico laboratorial da LT é realizado por testes parasitológicos e imunológicos. Os parasitos podem ser

demonstrados pelo método de pesquisa direta dos parasitos por microscopia em material obtido das lesões, após coloração, mas o sucesso na detecção dos parasitos diminui com o tempo de evolução da lesão¹⁸.

Nesse estudo, 84% dos pacientes não realizaram o exame parasitológico (Tabela 2). Aara et al.¹⁶ descreveram que 69% dos casos identificados no estudo dos autores foram confirmados por método direto parasitológico. Os testes que detectam a resposta imune geralmente exibem uma boa sensibilidade, mas pouca especificidade. O oposto acontece com os testes que visualizam o parasita, que têm alta especificidade e baixa sensibilidade¹⁴.

Tabela 2: Resultado do parasitológico direto realizado nos pacientes suspeitos de LT pelo Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em leishmaniose do município de Januária/MG no período de 2005 a 2008

Parasitológico Direto	Nº	%
Positivo	15	5.3
Negativo	6	2.1
Não Realizado	238	84.1
Dados não preenchidos	24	8.5
Total	283	100

Corrêa¹² relata em seu estudo que, dos pacientes notificados com LT de 2001 a 2006, 77,4% deles não realizaram a IDRM. Em Januária, 93% realizaram a avaliação (IDRM) (Tabela 3). Quanto às avaliações histopatológicas, 72% dos pacientes não realizaram este exame (Tabela 4). Em Londrina, dos 470 casos notificados, 397 realizaram o teste, sendo 84,4% positivos⁸.

Aara et al.¹⁶ encontraram positividade em 45,8% dos casos. A análise das lesões

mostrou inflamação granulomatosa composta de macrófagos parasitados, linfócitos e células plasmáticas. Aguado et al.¹⁷ observaram em 67%, um infiltrado inflamatório linfocítico dérmico difuso, células gigantes multinucleadas e histiócitos com morfologia epitelióide se dispondo em granulomas não necrosantes. O citoplasma de alguns histiócitos continham leishmania.

Tabela 3: Resultado do IDRM realizado nos pacientes suspeitos de LT pelo Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em leishmaniose do município de Januária, MG

IDRM	Nº	%
Positivo	254	89.7
Negativo	9	3.2
Não Realizado	6	2.1
Dados não preenchidos	14	4.9
Total	283	100

Tabela 4: Resultado dos exames histopatológicos realizados nos pacientes suspeitos de LT pelo Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em leishmaniose do município de Januária, MG, no período de 2005 a 2008

Histopatologia	Nº	%
Parasito presente	2	0.7
Compatível	4	1.4
Não Compatível	44	15.6
Não Realizado	204	72.1
Dados não preenchidos	29	10.2
Total	283	100

Tratamento

Em relação ao tratamento, existem algumas peculiaridades. As decisões terapêuticas devem basear-se na relação risco/benefício de cada medicina, do tipo de serviço de saúde, a disponibilidade de medicamentos antileishmaniásicos e considerações de saúde pública, como a prevenção de resistência às drogas². Além destes, a definição da espécie etiológica deve ser considerada, porém a maioria dos locais não dispõem de recursos para identificação das espécies⁶. Além dos exames citados, a biologia molecular surge como técnica promissora para aumentar a sensibilidade e especificidade, no entanto a sua utilização é limitada pela necessidade de centros especializados para execução¹⁴.

Em Januária, o tratamento foi realizado com antimônio pentavalente em 56% dos

pacientes. Quanto à evolução dos casos 83,4% tiveram alta por cura (Tabela 5). Em casos leves, o tratamento local combinando de antimônio intralesional e crioterapia, é a melhor opção. O tratamento sistêmico pode ser considerada para lesões múltiplas, lesões faciais desfigurantes. O tratamento para a forma CL considera os antimônios pentavalentes como primeira escolha. Este fármaco é o padrão-ouro para infecções por *L. braziliensis*. O miltefosine apresenta resultados semelhantes, porém há variações geográficas. A anfotericina B mostra-se equivalente ao antimônio, mas possui efeitos colaterais muito mais graves e os custos elevados. O tratamento proposto para a forma MC causada por *L. panamensis*, *L. amazonensis*, e *L. guyanensis* é o mesmo para *L. brasiliensis*⁶.

Tabela 5: Distribuição da evolução dos casos de LT, notificados no Centro Avançado de Tratamento e Pesquisa em Leishmaniose do município de Januária, MG

Evolução dos casos	Nº	%
Alta por cura	236	83.4
Abandono	1	0.4
Dados não preenchidos	46	16.3
Total	283	100

A Organização Mundial da Saúde² e o Ministério da Saúde do Brasil⁹ recomendam os antimoniais pentavalentes como drogas de primeira escolha, e mais da metade dos pacientes notificados foram tratados com este grupo farmacológico.

A forma CL naturalmente recuperada induz a imunidade vitalícia contra as espécies que causaram a infecção primária. Isto sugere a possibilidade de uso das vacinas. No entanto, até à data não existem vacinas humanas disponíveis para uso em programas de vacinação⁶.

O Ministério da Saúde do Brasil⁷ considera que a proporção de abandono ao ser analisada deve ser relativizada, pois em algumas situações como em áreas extensas de difícil acesso é incipiente o acompanhamento dos casos nos serviços de saúde; sendo os casos que retornam, são os que não obtiveram melhoras clínicas, podendo ficar os demais, como abandono.

Conclusão

As características encontradas nesse estudo ratificam as já encontradas na literatura quanto aos aspectos clínicos e epidemiológicos. O estudo, contudo, teve algumas limitações relacionadas ao preenchimento incompleto dos dados ou da

indisponibilidade real de alguns itens, o que inviabilizou algumas das análises.

É importante enfatizar a adesão ao tratamento, já que os pacientes tratados apresentam cura da doença e melhora significativa do estado clínico. A informação epidemiológica nesta região é de fundamental importância para a implementação de estratégias de controle para evitar a propagação da doença. A detecção de casos precocemente, tratamento rápido e efetivo, além de educação em saúde, podem contribuir para a diminuição de casos e menor impacto da LT na saúde dessa população.

Referências

1. Neto VSG, Filho AKDB, Santos AM, Prazeres MPC, Bezerril ACR, Fonseca VL. An analysis of the spatiotemporal distribution of American cutaneous leishmaniasis in counties located along road and railway corridors in the State of Maranhão, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2013 May-Jun; 46(3):322-328.
2. World Health Organization, 2015. Accessed: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/es/> of the 20/01/2015.
3. Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. *Dermatologia*. 6 ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2013.
4. Focaccia R, Veronesi R. *Tratado de Infectologia*. 4 ed., v.2, Editora Atheneu, Rio de Janeiro, 2010.
5. Abdellatif MZM, El-Mabrouk K, Ewis, AA. An Epidemiological Study of Cutaneous Leishmaniasis in Al-Jabal Al-Gharbi, Libya. *Korean J Parasitol* 2013 Feb; 51(1):75-84.
6. Vries HJC, Reedijk SH, Schallig HDFH. Cutaneous Leishmaniasis: Recent Developments in Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16:99-109.
7. Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana*. 2. ed. atual. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013. 180 p.
8. Junior RP, Gon JAS, Ogama, A. American cutaneous leishmaniasis: epidemiological profile of patients treated in Londrina from 1998 to 2009. *An Bras Dermatol*. 2013; 88(5):748-53.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde-Brasília: Ministério da Saúde*, 2014. 812 p

10. Murback NDN, Filho GH, Nascimento RAF, Nakazato KRO, Dorval MEMC. Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil *An Bras Dermatol*. 2011;86(1):55-63.
11. DATASUS disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
12. Corrêa EA. Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da Leishmaniose Tegumentar Americana nos subespaços 07 e 08 no estado de Rondônia – Brasil. Brasília. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] - Universidade Federal de Brasília, UNB; 2007.
13. Skraba CM, Matsubara FM, Zanzarini PD, Venazzi EAS, Roberto ACBS, Silveira TGV. Diagnóstico e acompanhamento de pacientes suspeitos de Leishmaniose tegumentar americana. *Arq Mudi*. 2006; 10 (Supl 1).
14. Martins ALG, Barreto JÁ, Lauris JRP, Martins ACGP. American tegumentary leishmaniasis: correlations among immunological, histopathological and clinical parameters. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(1):52-8.
15. Bamba S, Gouba A, Drabo MK, Nezien D, Bougoum M, Guiguemdé TR, et al. Epidemiological profile of cutaneous leishmaniasis: Retrospective analysis of 7444 cases reported from 1999 to 2005 at Ouagadougou, Burkina Faso. *Pan African Medical Journal* 2013 Març. Short communication.
16. Aara N, Khandelwal K, Bumb RA, Ehta RD, Ghiya BC, Jakhar R, et al. Clinco-Epidemiologic Study of Cutaneous Leishmaniasis in Bikaner, Rajasthan, India. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 89(1): 111–115. doi:10.4269/ajtmh.12-0558
17. Aguado M, Espinosa P, Romero-maté A, Tardío JC, Córdoba S, Borbujo J. Brote de leishmaniasis cutánea en el municipio de Fuenlabrada. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104(4): 334-342..
18. Curti MCM, Silveira TGV, Arraes SMAA, Bertolini DA, Zanzarini PD, Venazzi EAS, et al. Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana na região Noroeste do Estado do Paraná. *Rev. Ciênc. Farm Básica Apli*. 2009; 30:51-56.